Thesis

MUNIC

1966

# Über die lipolytische Aktivität von synthetischem ACTH beim Menschen

Christine Hupka

LANE MEDICAL LIBRARY O
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

( Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel )

# Über die lipolytische Aktivität von synthetischem ACTH beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christine Hupka
aus Winsen/Aller

1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Privat-Dozent Dr. Kurt Schwarz |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. Dr. Gustav Bodechtel |
| Dekan: | Prof. Dr. M. Kiese |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 24. Januar 1967 |

REUTHER DRUCK

MÜNCHEN 13, AINMILLERSTRASSE 4

# Inhaltsverzeichnis

Seite

Allgemeiner Teil . . . . . 1

Versuchsanordnung und Methodik . . . . . 12

Ergebnisse . . . . . 18

Diskussion . . . . . 26

Zusammenfassung . . . . . 29

Literaturverzeichnis . . . . . 3o

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0183

# Über die lipolytische Aktivität von synthetischem ACTH beim Menschen

## Allgemeiner Teil

Die Kenntnis der Stoffwechselaktivität des Fettgewebes ( FGW ) und seiner Beeinflußbarkeit durch verschiedene Substanzen und Hormone ist relativ neu. Man hatte bisher das FGW als ein inertes Gewebe angesehen, das bei übermäßiger Kalorienzufuhr Neutralfette speichern und bei Bedarf wieder abgeben kann. Die Erkenntnis, daß das FGW einen regen Stoffwechsel hat, der in enger Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel steht, rückte es in das allgemeine Interesse.

Die Fettgewebszellen enthalten in hoher Konzentration Neutralfette, welche chemisch Ester unverzweigter Monocarbonsäuren ( Fettsäuren ) mit einem dreiwertigen Alkohol, dem Glycerin, sind. Durch hydrolytische Spaltung wird die Esterbindung gelöst und die Komponenten Fettsäuren und Glycerin freigesetzt. Die NFS bestehen aus einem Gemisch von gesättigten ( Palmitin- und Stearinsäure ) und ungesättigten ( Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure) Fettsäuren, die alle eine gerade Anzahl von C -Atomen haben. Die NFS werden nach der Hydrolyse von den Fettzellen an das Plasma abgegeben, in dem sie an Albumin gebunden transportiert werden. Sie machen von den Gesamtlipiden des Plasmas zwar nur ca. 5 % aus, stellen aber den wesentlichen Träger des Stoff- und Energietransportes im Depot FGW zu den Verbrauchsorganen Herz, Leber, Muskulatur etc. dar. Ihre Umsatzgeschwindigkeit, die mit Hilfe $C_{14}$-markierter, an Albumin gebundener Fettsäuren bestimmt wurde ( 1 ), beträgt 3o % des Gesamt-NFS-Plasma-Spiegels pro Minute, das sind etwa 270 Mikro Äq/1/min bei einem durchschnittlichen Plasma-Spiegel von 800 Mikro-Äquivalent/1. Das bei der Triglycerid-Hydrolyse freiwerdende, gut wasserlösliche Glycerin wird von der Fettzelle ebenfalls ans Plasma abgegeben und vornehmlich in der Leber und Niere metabolisiert.

Die in der Fettzelle freigesetzten NFS können als NFS-CoA und $\alpha$ -Glycerophosphat wieder zu Triglyceriden resynthetisiert werden. Das freigesetzte Glycerin kann nicht zur Resynthese verwandt werden, da als Voraussetzung die Bildung von $\alpha$ -Glycerophosphat wegen Fehlens der nötigen Phosphatesen im FG nicht möglich ist. Das benötigte $\alpha$ -Glycerophosphat kann nur durch Abbau von Glukose gewonnen werden. Unter den Bedingungen einer

beschleunigten Lipolyse gelangen vermehrt Glycerin und NFS in den Blutstrom. Die Änderungen der NFS- und Glycerin-Plasmakonzentrationen sind daher brauchbare Indices einer vermehrten oder verminderten Fettmobilisation. Im Blut findet direkt keine Hydrolyse zirkulierender Triglyceride statt ( 2 ). Wäre dies der Fall, so müßten die NFS und das Glycerin während der Beseitigung einer alimentären Lipämie konstant bleiben oder in geringem Maß ansteigen. In jedem Fall von gemischter Nahrungszufuhr ( 2, 3 ) kommt es jedoch zu einem deutlichen Absinken der NFS, das bis zu zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme andeuert. Durch Injektion von Heparin kann die Aktivierung einer Lipase im Plasma herbeigeführt werden, welche dann die im Blut kreisenden Triglyceride spaltet, was sich durch einen Anstieg der NFS und des Glycerins dokumentiert.

Die enge Beziehung zwischen Fettgewebs- und KH-Stoffwechsel wird auch durch das Verhalten von Glycerin und NFS zum Ausdruck gebracht. Unter Bedingungen, die den Glukose-Stoffwechsel stimulieren (Glukose-Zufuhr, Insulin), sinken die NFS und Gly-Konzentrationen bei herabgesetztem Glukose Stoffwechsel (Fasten, Diabetes) steigen sie an ( 3 ). Die extreme Folge einer gesteigerten Lipolyse bei verminderter Glukose-Verfügbarkeit oder gestörter Glukose-Verwertung, ist die Ketose. Durch die schnelle Fettmobilisation entsteht ein Überschuß an Acetyl-Co-A. Daraus wird in Umkehrung des letzten Schrittes der ß-Oxydation Acetessigsäure gebildet.

Das Gleichgewicht zwischen Glukose-Abbau und Fettaufbau wird durch zahlreiche, in verschiedener Weise auf das FGW wirkende Faktoren aufrecht erhalten. Als physiologisch sicher wirksame und notwendige Faktoren sind z. B. das Insulin (Lipogenese) und das Adreanalin (Lipolyse) bekannt. Die physiologische Bedeutung vieler anderer lipolytischer Substanzen ist allerdings noch umstritten.

Daß dem Insulin im Fettstoffwechsel eine physiologische Bedeutung zukommt, wird an dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus deutlich. Diabetiker weisen regelmäßig eine erhöhte durchschnittliche NFS-Plasma-Konzentration auf, die durch die verminderte Fähigkeit, den Austritt von Fettsäuren aus dem F-Gewebe zu begrenzen, verursacht ist. Der Grund für die antilipolytische Wirkung des Insulins ist die unvollständige Glukose-Utilisation durch die Fettzellen. Es wird nicht genügend Glycerophosphat zur Wiederveresterung der Fettzellen angeboten, so daß sie aus dem Fettgewebe austreten und ins Blut übergehen. Zufuhr von Insulin senkt den ~~NFS-Plas~~ma-Spiegel dadurch, daß es die Freisetzung von Fettsäuren aus

den Depots stoppt. Es hat wahrscheinlich keinen Einfluß auf den Abbau der NFS im Plasma, denn bei Hunden wurde die Clearance von markiertem Palmitat, das an homologes Album gebunden war von einer Insulin-Injektion, die groß genug war, die Plasma-Konzentration auf die Hälfte herabzusetzen, nicht beeinflußt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen überein, daß Insulin die Speicherung von Fett im Fettgewebe fördert. Auch die orale oder parenterale Verabreichung von Sulfonyl-Harnstoff-Derivaten bewirkt bei Patienten mit funktionstüchtigem Pankreasgewebe einen Abfall der NFS, der immer mit einer Abnahme des Blutzuckers einhergeht. Biermann ( 4 ) nahm daher an, daß Tolbutamid ( 1-buty-tolyl-sulfonylurea) die Wirkung von endogenem Insulin steigert. Heute weiß man, daß es die Insulin-Freisetzung fördert. Auf keinen Fall jedoch kann es allein die Glukose-Oxydation oder die Freisetzung von NFS beeinflussen. Die Zufuhr von Glukose, die bei Normalpersonen mit einer starken Senkung der NFS-Plasma-Konzentration einhergeht, beeinflußt bei Diabetikern die NFS nicht oder kaum.

Auch bestimmte Catecholamine bewirken in vitro und in vivo Lipolyse ( 5, 6, 7 ). Bodgonoff ( 8 ) untersuchte die Struktur der Catecholamine, die beim Menschen eine Fettmobilisation herbeiführen. Er fand, daß die Anwesenheit eines Benzolringes mit 2 OH-Gruppen in 3 und 4 Stellung, einer ß-C-Hydoxylgruppe und einer Aminogruppe am alpha-C-Atom die vier für eine Fettmobilisation beim Menschen notwendigen chem. Funktionen sind. Die Catecholamine, Adrenalin, Noradrenalin und Isoproterenol haben diese Konstitution. Leboeuf ( 5 ), der in vitro Versuchen zeigen konnte, daß Adrenalin und Insulin die Glukose-Aufnahme in gleicher Weise beeinflussen und sich nur in ihrer Wirkung auf die Hydrolyse der Triglyceride unterschieden, sah darin eine unabhängige Regulierung der Lipolyse und der Glycolyse durch Hormone. Von Cori und Cori ( 26, 9 ) war bis dahin ein hemmender Effekt auf die periphere Glukose-Utilisation angenommen wodden, der auf die glycogenolytische Eigenschaft des Adrenalin zurückgeführt wurde. Die Glycogenolyse führt zu einer Akkumulation von Glukose-6-P, was eine Hemmung der Hexokinase zur Folge hat. Die vermehrte Freisetzung der NFS wurde durch die verminderte Aufnahmefähigkeit von exogener Glukose ins Gewebe erklärt. Wahrscheinlich kommt es unter Einfluß des Adrenalin zu einem gesteigerten Abbau der Triglyceride, d. h. zu einem beschleunigten Umsatz: Triglyceride werden rasch gespalten, die freiwerdenden Fettsäuren brauchen zur Wiederveresterung Glycero-P, dieses wird in genügender Menge aus dem ebenfalls gesteigerten Glukose-Abbau frei.

Best ( 10 ) und Campbell wiesen schon 1936 darauf hin, daß in der Hypophyse Substanzen mit fettmobilisierender Wirkung gebildet oder gespeichert werden. Die bisher handelsüblichen Hormonpräparate der Hypophyse stellen ein Gemisch verschiedener Polypeptide dar. Es ist möglich, daß die neben den physiol. glandotropen Wirkungen einiger Hypophysenhormone ( ACTH, STH, Ocytocin) zu beobachtende lipolytische Aktivität nicht durch diese Hormone selbst, sondern durch die Kontamination mit anderen biolog. aktiven Substanzen bedingt ist ( 11 ).

Aus Rückständen, die bei der Herstellung von handelsüblichem ACTH aus Schweinehypophysen anfallen, wurde eine Substanz, L M 620, mit adipotinetischer Wirkung extrahiert. Im Rattenversuch ( 12) stiegen bei niedriger Dosierung hauptsächlich die NFS an. Höhere Dosen bewirkten einen Anstieg des Glycerins, der zwar langsamer eintrat als der der NFS, aber länger andauerte.

Eine weitere adipokinetische Substanz wurde ( 13 ) aus Schafshypophysen durch alkalische Extraktion, fraktionierte Fällung mit Aceton und anschließende chromatographische Trennung mit Hilfe eines Kationen Austausch-Netzes hergestellt. Wie durch Bioessays nachgewiesen werden konnte, enthält diese, als Fraktion H bezeichnete Substanz, geringe Mengen TSH und Ocytocin und keine nachweisbaren Mengen von ACTH, GH, Prolactin, FSH, ISCH oder Vasopressin. Injekt. von Fraktion H erzeugt bei der Ratte einen schnell auftretenden, deutlichen Anstieg der Plasma-NFS. Fraktion L, welche aus Fraktion H durch Chromatographie auf DEAE-Cellulose gewonnen wird, besitzt etwa die fünffache lipoidmobilisierende Wirksamkeit von Fraktion H. Die biol. Aktivität beider Substanzen wird durch Trypsin zerstört. Es muß sich also um ein Protein oder ein Peptid, das eng an ein Protein gebunden ist, handeln ( 13, 14 ).

Die adipokinetische Wirkung von aus Hypophysenextrakten gewonnenen ACTH-Präparaten wurde vielfach untersucht und bestätigt (Übersicht bei Lebovitz u. Engel, 15). Zwei grundsätzliche Probleme sind jedoch bei allen Untersuchungen, die sich mit den fettmobilisierenden Eigenschaften von ACTH befassen, zu bedenken:

Bei Versuchen am Ganztier und bei Untersuchungen am Menschen steigt nach ACTH-Gabe der Plasmacortisol-Spiegel an. Bei Fettstoffwechseluntersuchungen mit ACTH am intakten Organismu muß daher immer der mögliche Einfluß des peripheren Erfolgshormones berücksichtigt werden. Es ist zu

in vitro Untersuchungen am isolierten Fettgewebe ebenso wie aus Untersuchungen beim Menschen und am Tier bekannt, daß Glucocorticoide zu einem Anstieg der nichtveresterten Fettsäuren (NFS ) führen. Experimentell kann durch Nebennierenrindensteroide eine Fettleber erzeugt werden ( 16, 17 ). Nayak und Mitarb. ( 18 ) beschrieben einen adipokinetischen Effekt von intravenös verabreichtem Cortisol beim Menschen.

Die Glucocorticoide Dexamethason, Betamethason und Triamcinolon haben -in vitro lipolytische Aktivität ( 19 ). Sie stimulieren die NFS-Freisetzung und setzen gleichzeitig die Glukose-Aufnahme herab, während die übrigen lipolytisch wirksamen Substanzen beide Vorgänge beschleunigen. Der adipokinetische Effekt der Glococorticoide wird durch kleinste Gaben von Insulin verhindert. Es ist wahrscheinlich, daß die vermehrte Freisetzung von NFS in unter Glucocorticoid-Stimulierung stehenden FGW eine Folge des herabgesetzten Glukose-Stoffwechsel ist. Ob die Glucocorticoide in den Glukose-Transport durch die Zellmembran hemmend eingreifen oder die Phosphorylierung blockieren, ist nicht bekannt. Es ist jedenfalls denkbar, daß durch die verminderte Glukose-Aufnahme die Glycerophosphat-Formation so vermindert wird, daß deshalb die Wiederveresterung der Fettsäuren verzögert wird. Die Fettsäuren wandern daher in Medium.

Im Tierversuch beeinflußt ein Anstieg des Steroid-Titers die Fettmobilisation im Sinne einer vermehrten NFS-Freisetzung aus den Depots. Durchge--führte Scheinadrenalektomie führt zu signifikanter Herabsetzung der Fettmobilisation. Diese Antwort der NFS auf ein Trauma wurde mehrfach (2o, 21 ) beobachtet.

Knorr ( 22 ) fand bei Kindern nach Prednisolon-Behandlung erhöhte Nüchternwerte des NFS. In eigenen Untersuchungen konnte nach intravenöser Gabe von 1o mg Dexamethason bei 9 gesunden Versuchspersonen während des fünfstündigen Versuchsverlaufes ein geringer, nichtsignifikanter Anstieg von NFS und freiem Glycerin im Serum beobachtet werden ( 7 ). Jeanrenaud und Renold ( 23 ) inkubierten isoliertes Nebenhodenfettgewebe der Ratte und fanden unter Cortisolzusatz zum Puffermedium bei allerdings unphysiologisch hohen Dosen von 3o Gamma/ml eine vermehrte Freisetzung nichtveresterter Fettsäuren. Wie bereits erwähnt, konnten Fain und Mitarb. ( 19, 24 ) am isolierten Fettgewebe zuvor adrenalektromierter, als auch nichtadrenalektromierter Ratten durch Dexamethason eine Hemmung der Glukoseaufnahme des Fettgewebes bei gleichzeitig gesteigertem release von

NFS erzielen. Zusatz von Insulin zum Puffermedium hob den Dexamethason-Effekt auf. Ähnlich berichteten Weinges und Löffler ( 25 ) über eine Hemmung des Insulin-Effektes am isolierten Rattenfettgewebe durch Cortisol. Sie konnten eine Dosis-Wirkungsrelation für die Hemmung der Insulin-Wirkung ermitteln.

Der extracorticale Effekt von ACTH auf die Fettmobilisation kann daher nur unter in vitro Bedingungen am isolierten Fettgewebe sicher beurteilt werden. Erstmalig berichteten White und Engel ( 26 ), später u. a. Vaugham ( 27 ), Lynn u. Mitarb. ( 28 ) sowie Weinges u. Mitarbeiter ( 29 ), daß Corticotropin am isolierten Rattenfettgewebe die NFS-Freisetzung fördert. Schon ab Dosen von o,ool-o,oo3 Gamma/ml ACTH konnten Hollenberg u. Mitarb. ( 30) einen lipolytischen Effekt am Rattenfettgewebe in vitro nachweisen. Später wurden allerdings erhebliche Schwankungen in der minimal wirksamen Dosis festgestellt, was offenbar mit jahreszeitlich bedingter unterschiedlicher Empfindlichkeit der Tiere zusammenhängt ( 15 ). Bei Untersuchungen am Menschen und an Hunden konnten Raben u. Mitarb. ( 31 ) keinen eindeutigen ACTH-Effekt auf den Plasmaspiegel der freien Fettsäuren feststellen. Bei unmittelbar vor Versuchsbeginn adrenalektromierten Ratten fanden sich dagegen 4o Minuten nach intravenöser Gabe von ACTH deutlich erhöhte Plasma-NFS-Spiegel und ein signifikanter Anstieg der NFS im Fettgewebe. Allerdings waren zur Erzielung dieses Effektes relativ hohe ACTH-Dosen notwendig ( 3o ). Ähnliche Untersuchungen führten Ho und Meng ( 32 ) durch. Sie fanden ebenfalls nach relativ hohen ACTH-Dosen an adrenalektromierten, eviscerierten, hypophysektromierten sowie mit Reserpin vorbehandelten Ratten einen Anstieg der NFS-Konzentration im Plasma. Kaninchen reagierten dagegen auf ACTH mit einem deutlichen NFS-Anstieg (13). Rudmann u. Mitarb. ( 33 ) konnten dann mit Fettgewebshomogenaten nachweisen, daß die unterschiedliche adipokinetische Aktivität lipolytischer Substanzen von der je nach Tierspezies wechselnden Inaktivierungsgeschwindigkeit abhängig ist. Schwarz u. Mitarb. ( 34 ) beobachteten nach ACTH einen flüchtigen, aber signifikanten Glycerinanstieg im Serum, der bei adrenalektromierten Patienten bis zu 126 % des Nüchternwertes betrug. Bei gesunden Personen war dieser Anstieg nicht so ausgeprägt, aber noch deutlich signifikant, während die NFS bei beiden Gruppen unbeeinflußt blieben.

Bei allen bisher zur Verfügung stehenden ACTH-Präparaten handelte es sich um hochgereinigte Hypophysenextrakte mit mehr oder minder starker glandotroper Wirkung. Bei allen uns bekannten Untersuchungen über die adipo-

kinetische Wirkung natürlicher ACTH-Präparate bleibt die grundsätzliche Frage offen, wieweit die beobachteten lipolytischen Eigenschaften auf das "ACTH-Molekül" als solches zurückzuführen sind und wieweit auf mehr oder minder starke Verunreinigung dieser ACTH-Präparationen durch mitextrahierte andersartige Polypeptide der Hypophyse. So berichtet Kostyo u. Engel ( 35 ) über den unterschiedlich starken Effekt verschiedener ACTH-Präparationen auf die Aminobuttersäure-Aufnahme von Zwerchfellmuskulatur. Sie konnten durch Inaktivierungsprozesse und mittels STH-Antiserum nachweisen, daß die beobachteten Effekte auf Verunreinigung der ACTH-Präparate mit Wachstumshormon zurückzuführen waren. Wie bereits erwähnt, wiesen Best u. Campbell 1936 darauf hin, daß sich aus der Hypophyse Extrakte gewinnen lassen, die stark fettmobilisierend wirken, jedoch vergleichsweise geringe glandotrope Eigenschaften haben. In den letzten Jahren gelang es mehreren Gruppen ( Rudmann u. Mitarb. (14, 36 ), Friesen u. Mitarb. ( 37 ), Birk u. Li ( 38 ), Sim u. Mitarb. ( 12 ). Trygstad ( 39 )) mit vervollkommneter Methodik, hochgereinigte Hypophysenextrakte zu gewinnen, die stark lipolytisch wirkten, aber nur noch minimale Wirkungen glandotroper Hormone aufwiesen. Mit großer Wahrscheinlichkeit enthält die Hypophyse neben den bisher bekannten Hormonen eine weitere fettstoffwechselaktive Substanz, deren physiologische Bedeutung allerdings noch nicht geklärt ist ( Zusammenfassung bei Anselmino und Hoffmann ( 4o ).

Bei allen in vitro wie in vivo durchgeführten Untersuchungen mit den bisher zur Verfügung stehenden ACTH-Präparaten bestand daher die Möglichkeit, daß beobachtete lipolytische Effekte nicht dem ACTH selbst zukommen, sondern durch Beimengung fettstoffwechselaktiver Polypeptide hervorgerufen wurden.

Uns stand als vollsynthetisches Polypeptid mit voller adrenocorticotroper Wirkung das Beta-1-24-Tetracosapeptid der Fa. Ciba, das jetzt als Synacthen im Handel ist, zur Verfügung. Bei diesem rein synthetischen Präparat sind störende Beimengungen anderer fettstoffwechselaktiver Substanzen ausgeschlossen.

Der Weg, der von der Struktur-Aufklärung des ACTH aus Hypophysen bis zu der Synthese des hier verwandten Tetracosapeptid führte, soll hier kurz aufgezeigt werden.

1954 berichtet Bell ( 41 ), daß eine der physiol. wirksamen Komponenten

des ACTH aus Schweine-HVL rein dargestellt und eine vorläufige Struktur-formel abgeleitet wurde. Sieben weitere Proteine mit gleicher Wirkung wurden isoliert. Nach Extraktion aus dem HVL wurden sechs aktive Komponenten getrennt, von denen das ß-Corticotropin zur näheren Untersuchung herangezogen wurde, weil es in der größten Konzentration vorhanden war. Zur Klärung der Struktur wurde dieses Protein - mit einem berechneten Mol. Gew. von 4500 - der spez. Spaltung durch Enzym-Verdauung ausgesetzt ( Trypsin, Pepsin, Chymotrypsin), anschließend durch häufig wiederholte Extraktions- und Fällungsvorgänge von den übrigen Verdauungsprodukten getrennt und die so isolierten Peptid-Fragmente durch Aminosäure-Analysen, schrittweisen Abbau nach Edmann und Abbau mit Carboxypeptidasen charakterisiert. Die genaue Kenntnis der Aminosäuresequenz dieses aus 39 Aminosäuren bestehenden Peptides war die Grundlage für die Synthese von Substanzen mit corticotroper Wirkung. Veränderungen des aminoenständiges Teiles z. B. durch Acylierung oder Acetylierung oder Ersatz der endständigen Aminosäure können die Wirkung auf die NNR steigern oder vermindern, nicht aber verhindern ( 42 ). Hofmann beobachtete, daß nicht die vollständige A. S. -Sequenz erforderlich ist, um die biolog. Aktivität auszuüben. Eine synthetische Substanz, deren A. S. -Sequenz mit der Anordnung der 23 Aminosäuren des aminoendständigen Teiles des Corticotropins übereinstimmte, übte im wesentlichen die volle ACTH-Wirkung bei der Ratte aus ( 43 ). Dieses Tricosapeptid beeinflußte das Niveau der Plasma-NFS nicht signifikant. Weitere von Hofman synthetisierte Peptide mit einer Kettenlänge von 8, lo und 13 Aminosäuren, die in der Sequenz mit der aminoendständigen Seite des ACTH identisch waren, wurden von Raben et al. ( 44 ) auf ihre adipokinetische Wirkung hin getestet. In vitro verursachte das Tridecapeptid eine Freisetzung von NFS, das Decapeptid in geringerem Maße, das Oktapeptid zeigte gar keinen Effekt. Es wurden verschieden hohe Dosen verabreicht, wobei das Oktapeptid jedoch ohne Wirkung blieb. Die adipokinetische Wirkung trat erst dann auf, wenn das Oktapeptid zu einem Decapeptid verlängert wurde. Die Wirksamkeit nimmt mit Hinzufügen der drei weiteren Aminosäuren zu. Die Acetylierung des endständigen Serins hat eine leichte Steigerung des adipokinetischen Effektes zur Folge, während die adrenocorticotrope Wirkung durch diese Veränderung auf weniger als lo % herabgesetzt werden soll ( 43 ).

Die in dieser Arbeit in ihrer Wirkung auf Glycerin und NFS-release untersuchte Substanz ist ein von Kappeler und Schwyzer synthetisiertes Tetracosapeptid mit der Aminosäuresequenz eines hochaktiven Abbauproduktes des

ß-Corticotropin ( ACTH) aus Schweinehypophysen.

Orientierende Untersuchungen am isolierten epididymalen Fettgewebe der Ratte zeigten deutlich fettmobilisierende Eigenschaften dieses Präparates ( 47 ) ( unveröffentlicht ).

Hier soll über die lipolytischen Eigenschaften, die bei Untersuchungen an stoffwechselgesunden Menschen beobachtet wurden, berichtet werden.

## Versuchsanordnung und Methodik

### 1. Blutentnahme

Insgesamt wurden 23 stoffwechselgesunde Probanden unter Grundumsatzbedingungen untersucht. Sie erhielten nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von 12 - 14 Stunden Dauer o,25 mg synthetisches ACTH, gelöst in lo ml aqua bidest i. v. injiziert. Zuvor sowie nach 5, lo, 15, 2o, 3o, 4o, 6o, 12o Min. wurde aus einer mäßig gestauten Kubitalvene Blut zur Bestimmung von Glycerin, NFS und VFS entnommen. Bei allen 23 Probanden konnten NFS und VFS, jedoch nur bei 15 Personen Glycerinbestimmungen durchgeführt werden.

Als Kontrollgruppe dienten lo Personen, denen unter gleichen Bedingungen lo ml physiol. Kochsalzlösung injiziert wurde. Bei allen Personen dieser Gruppe konnten NFS, jedoch nur bei 5 Personen Glycerin und VFS-Bestimmungen durchgeführt werden. Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, bei derselben Person sowohl eine ACTH-Belastung als auch einen Kontrollversuch durchzuführen. Es kann daher nur ein Kollektiv ACTH belasteter Personen mit einem Kontrollkollektiv verglichen werden. Die Probanden waren hinsichtlich Geschlecht, Alter sowie Körpergröße und Gewicht nicht ausgewählt; deutlich über- oder untergewichtige Personen wurden jedoch nicht untersucht. Auch lag das Alter der einzelnen Personen nicht unter 18 und nicht über 6o Jahre. Die NFS wurden nach Dole und Meinertz bestimmt, die VFS nach R. Fried und J. Hoeflmayer, Glycerin nach Wieland.

### 2. Glycerinbestimmung

Nach Wieland ( 45 ). Das Bestimmungsverfahren folgt im Prinzip der Phosphorylierung des Glycerins zu L-α-Glycerophosphat durch das Enzym Glycerokinase und der sich als Hilfsreaktion anschließenden Dehydrierung von L-α-Glycerophosphat durch das DPN-abhängige Baranowski-Enzym. Die nach Ablauf der Umsetzung gebildete Menge DPNH ist der phosphorylierten Glycerinmenge äquimolar und dient als Meßgröße.

Einige Milliliter mit NaF vermischtes Venenblut werden bei etwa +2° C zentrifugiert. 1 ml Plasma wird mit 4 ml aqua dest. verdünnt und im Wasserbad bei loo° C ( 5 Min. ) enteiweißt. Anschließend wird noch ein-

mal zentrifugiert. Das klare Filtrat ist nun für den Test einsatzfähig. In eine Eppendorf-Küvette werden

1,36 ml Hydrazinpuffer
o,o2 ml GDH-Lösung
o,o5 ml ATP-Lösung
o,o6 ml DPN-Lösung
o,5 ml Plasmafiltrat

gegeben. Dieses Gemisch, deren Komponenten nicht miteinander reagieren, wird in das Photometer ( Eppendorf ) gestellt und die Extinction abgelesen. Da die optisch verfolgbare Reaktion der Übergang von DPN zu DPNH ist, wird ein Filter, das bei einer Wellenlänge von etwa 366 m µ absorbiert, verwandt. Die Reaktion wird durch Zusetzen von o,ol ml GK gestartet. In dem Maße, in dem Glycerophosphat aus ATP unter Mitwirkung der Glycerokinase gebildet wird, wird DPN zu DPNH reduziert. Die aromatische Natur des Ringes wird aufgehoben. Dabei ändert sich die Lichtabsorption. Das Dihydropyridinsystem besitzt ein breites Absorptionsmaximum bei 34o m u, während das Pyridinsystem hier nicht absorbiert. Entsteht nun vermehrt DPNH, so nimmt die Lichtabsorption bei 34o m u allmählich zu. Der Anstieg der Lichtabsorption von Beginn der Reaktion ( ohne GK ) bis zum Ende - alles vorhandene Glycerin ist phosphoryliert - kann bequem gemessen werden. Für die Berechnung der Glycerin-Konzentration wurde der Absorptionskoeffizient für DPNH bei 366 m u = $3,3 \times 10^6$ $cm^2$/mol ( 46 ) zugrunde gelegt. Nachdem in unserem Testsystem die Phosphorylierung von 1 mol Glycerin mit der Bildung von 1 mol DPNH einhergeht, errechnet sich die Glycerinmenge:

$$\text{Glycerin} = \frac{E\ 366 \times \text{ml Testvl.}}{3,3}\ \mu\text{Mol i. Ans.}$$

Reagentien: Hydrazinpuffer ( Wieland ) pH = 9,8
1,5 ml g Glykokoll Sörensen ( p. A. Merck)
2o,8 g Hydrazinhydrat ( p. A. Merck )
o,2 ml $MgCl_2$-Lösung 1 molar
auf loo ml aqua dest. auffüllen
pH-Einstellung auf 9,8 mit lo n NaOH

Glycerodehydrogenase ( GDH Boehringer)
o,1 ml GDH verdünnt mit o,4 ml aqua dest.

Glycerokinase ( GK Boehringer )
o,1 ml GK gelöst in o,7 ml 2,2 mol Ammoniumsulfatlösung.

Adenosintriphosphat ( ATP Boehringer )
91 mg gelöst in 2 ml aqua dest.

Diphosphopyridinnucleotid ( DPN Boehringer )
4o mg DPN gelöst in 3 ml aqua dest.

3. Bestimmung der NFS

Nach Dole ( 46 ). Die hier angewandte Methode eignet sich hauptsächlich zur Untersuchung von Konzentrationsänderungen im NFS-Plasma-Spiegel. Die exakte Erfassung der absoluten Menge der NFS ist bei diesen Versuchen nicht so wesentlich wie die Beobachtung der Änderungen während des Versuchsverlaufes. Die Fettsäuren werden quantitativ extrahiert und stellen den bei weitem größten Teil der erfaßten sauren Plasmabestandteile dar.

Nach Zentrifugieren werden jeder Blutprobe 2 ml Plasma entnommen und in einen verschließbaren Erlenmeier-Kolben pipettiert. Dazu werden 1o ml der Extraktionslösung gegeben. Gründlich schütteln und anschließend etwa 1o Min. stehen lassen. Danach 4 ml aqua dest. und 6 ml Heptan hinzugeben und wieder gründlich schütteln. Innerhalb weniger Minuten trennt sich das System in 2 Phasen, die scharf voneinander abgegrenzt sind. Die freien Fettsäuren bleiben vorwiegend in der oberen unpolaren Phase, während die mehr pol. Säuren in der unteren bleiben. Von der oberen Phase werden 2 x 3 ml in Spitzgläser abpipettiert.

Standard und Leerwert: Anstelle von 6 ml Heptan werden 6 ml Standardlösung in den Erlenmeierkolben gegeben. Der Standard-Wert muß bei jeder Versuchsserie neu bestimmt werden und dient als Bezugsgröße, da seine Konzentration bekannt ist. Beim Leerwert werden anstelle des Plasmas 2 ml $H_2O$ genommen.

In jedes Spitzglas mit 3 ml der oberen Phase wird 1 ml Indikatorlösung gegeben und mit o,o18 n NaCl titriert. Mit einer feinen Glaskapillare wird Stickstoff in die Spitze des Zentrifugenglases geleitet, welcher Kohlen-

dioxyd aus der Probe entfernt und die beiden Phasen - Indikator/Fetts. Extrakt - während der Titration vermischt hält. Wenn der grüngelbe Endpunkt näherrückt, unterbricht man von Zeit zu Zeit den Zustrom von NaOH und Stickstoff, um die Indikatorfarbe in der alkoh. Phase zu prüfen. Unmittelbar vor dem Spitzglas befindet sich eine Lichtquelle, die eine exakte Erkennung des Endpunktes ( senffarben ) ermöglicht. Man liest an der Mikroburette die Zahl der verbrauchten ml NaOH ab. Die Konzentration der NFS im Plasma errechnet sich:

$$\mu \text{ Val NFS/l} = \frac{\text{ml NaOH ( Probe )}}{\text{ml NaOH ( Standard )}} \times 585$$

Reagentien: Extraktionslösung

4o Teile Isopropanol ( p. A. Merck )
1o Teile Heptan norm. ( p. A. Merck )
1 Teil in $H_2SO_4$

Standardlösung

5o mg Palmitinsäure (krist.) auf
1 l Heptan = 585 $\mu$ Val/l

Indikatorlösung

o,1 % wässrige Thymolblaulösung
9 Teile Aethanol Abs. ( p. A. Merck )
Pro ml Indikator gibt man bis zum Umschlag der Farbe ( dunkler )
o,o18 n NaCl um die titierbare Acidität des Aethanols zu neutralisieren.
Danach fügt man o,o1 ml o,o18 n $H_2SO_4$ pro ml Indikator hinzu. Durch diese leichte Acidität wird $CO_2$ während der Titration aus dem System entfernt.
o,o18 n NaOH
Heptan ( p. A. Merck )
aqua dest.

4. Bestimmung der veresterten Fettsäuren ( VFS )

Nach R. Fried und J. Hoeflmayer (Mündliche Auskunft der Firma Dr. Heinz Haury ). Durch die Bestimmung der veresterten Fettsäuren wird ebenfalls eine Erhöhung des Triglyceridspiegels im Serum erfaßt. Die Fettsäureester werden extrahiert und mit Hydroxylamin in alkalischer Lösung umgesetzt. Dabei bilden sich Hydroxamsäuren, die mit einer Eisensalzlösung eine rotbraune Farbe ergeben. Die Intensität der Farbe ist der Zahl der Esterbindungen proportional , deren Bezugsgröße ein Trioleinstandard bildet. Die Farbintensität wird im Spektralfotometer mit einem Filter von 5oo - 54o mμ gemessen.

In ein Reagens- bzw. Zentrifugenglas werden 1,9 ml Isopropylalkohol gegeben und o,1 ml Serum hinzupipettiert ( Pipette durch Aufsaugen mehrmals durchspülen ) , gut durchschütteln und 1o Min. stehenlassen. Filtrieren oder zentrifugieren. Vom Filtrat bzw. Zentrifugat 1 ml zu Analyse einsetzen.

Die Lösungen werden nach folgendem Schema zusammengegeben:

| | Analyse | Standard | Leerwert |
|---|---|---|---|
| 1o % Natronlauge | o,5 ml | o,5 ml | o,5 ml |
| Hydroxylamin HCl | o,5 | o,5 | o,5 |
| Zentrifugat bzw. Filtrat | 1,o | - | - |
| Standard | - | 1,o | - |
| Isopropylalkohol | - | - | 1,o |
| | gut mischen, 3o Min. bei Zimmertemperatur stehenlassen | | |
| 3,8 n HCl | o,5 | o,5 | o,5 |
| Eisen ( III )-chlorid-Lösung | o,5 | o,5 | o,5 |
| | gut mischen und bei 5oo - 54o mμ nach 2o Min. gegen Leerwert messen | | |

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 1000 = \text{mg \% veresterte Fettsäuren}$$

bezogen auf Triolein

Reagentien: Hydroxylaminhydrochloridlösung
Eisen ( III ) -chlorid-Lösung
Trioleinstandard ( 50 mg %)
10 % Natronlauge ( 10 g NaOH auf 100 ml Wasser)
Isopropylalkohol (DAB 6 )
3,8 n HCl ( 38 ml konz. HCl auf 100 ml mit aqua dest. auffüllen )

## Ergebnisse

### 1. NFS

Bereits 5 Min. nach ACTH-Gabe zeigte sich ein deutlicher Anstieg der NFS im Serum (Tabelle ), der bis zur 20. Min. anhielt und zu diesem Zeitpunkt mit einer Zunahme von + 36,7 % im Vergleich zum Ausgangswert sein Maximum erreichte. Anschließend kam es zu einem geringen Rückgang der NFS-Konzentration bis zur 90. Minute nach Versuchsbeginn. Hier lagen die NFS 26,5 % über dem Ausgangswert. Anschließend stiegen sie bis zu Untersuchungsende zur 120. Minute wieder an und erreichten hier + 35,0 %.

Bei der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu einem, allerdings geringen Anstieg der NFS zu Versuchsbeginn, der mit 13,2 % zur 15. Minute sein Maximum erreichte. Erst im weiteren Verlauf der Untersuchung zeigte sich dann erneut ein mäßiger Anstieg der NFS, der zu Versuchsende bei 120. 19,7 % betrug.

Der beobachtete Anstieg der NFS nach ACTH war im Vergleich zum Nüchternwert auf Grund der großen Schwankungsbreite der Einzelwerte nicht signifikant. Ebenso ließ sich natürlich keine signifikante Differenz zwischen den Werten der ACTH-behandelten Gruppe und der

Kontrollgruppe zu den einzelnen Abnahmezeiten errechnen.

2. Glycerin

Ebenso wie der NFS-Spiegel stieg der Glycerinspiegel nach ACTH-Gabe rasch an. Er erreichte wie die NFS zur 2o. Min. sein Maximum mit einem Wert, der 33 % über dem Ausgangswert lag. Nachfolgend nahm hier die Glycerinkonzentration rasch ab und zeigte bis zum Versuchsende nur mäßige Schwankungen, die etwas höher lagen als der Ausgangswert. Auch die Änderungen der Glycerinwerte unter ACTH waren im Vergleich zum Nüchternwert nicht signifikant. Ausführliche Leerwe kontrollen erschienen deswegen entbehrlich.

3. VFS

Der VFS-Spiegel zeigte weder in der Gruppe ACTH-behandelter Personen noch in der Kontrollgruppe deutliche Änderungen. Die VFS-Werte lagen bei beiden Gruppen um oder geringfügig unter dem Ausgangswert.

Nichtveresterte Fettsäuren in μ val/l

| Vers. No. | Nü | 5 | 1o | 15 | 2o | 3o | 4o | 6o | 9o | 12o Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 884. 75 | | 1182. 5 | | 131o. o | 138o. o | 935. o | 925. o | | 151o. o |
| 2. | 7o2. 5o | | 729. o | | 7o1. o | 682. o | 585. o | 612. o | 7o5. o | 765. o |
| 3. | 757. 5o | | 8o4. o | | 854. o | 722. o | 77o. o | 869. o | 852. o | 84o. o |
| 4. | 675. oo | | 675. 8 | | 648. o | 511. o | 552. 5 | 612. 5 | 652. 5 | 641. o |
| 5. | 55o. oo | 658. o | 624. o | 585. o | 562. o | 562. o | 562. o | 547. o | 562. o | 585. o |
| 6. | 744. oo | 744. o | 878. o | 85o. o | 85o. o | 825. o | 718. o | 89o. o | 983. o | 12ô0. o |
| 7. | 69o. o | | 665. o | 532. o | 532. o | 585. o | 665. o | 557. o | 585. o | 798. o |
| 8. | 321. oo | 478. o | 566. o | 622. o | 721. o | 82o. o | 78o. o | 7o2. o | 6o5. o | 6o5. o |
| 9. | 39o. oo | 546. o | 662. o | 565. o | 741. o | 585. o | 780. o | 527. o | 585. o | 585. o |
| 1o. | 8oo. oo | 9o5. 0 | 935. o | 9o5. o | 897. o | 735. o | 685. o | 635. o | 72o. o | 754. o |
| 11. | 82o. o | 975. o | 1o9o. o | 1155. o | 117o. o | 1135. o | 11o5. o | 99o. o | 975. o | 878. o |
| 12. | 8oo. oo | 957. o | 995. o | 1o75. o | 9o5. o | 1o25. o | 995. o | 957. o | 675. o | 885. o |
| 13. | 44o. oo | 39o. o | 34o. o | 44o. o | 61o. o | 585. o | 585. o | 56o. o | 635. o | |
| 14. | 44o. oo | 268. o | | 585. o | 635. o | 7o5. o | 61o. o | 61o. o | 635. o | 73o. o |
| 15. | 3o5. oo | 33o. o | 44o. o | 33o. o | 533. o | 533. o | 51o. o | 585. o | 46o. o | 433. o |
| 16. | 376. oo | 522. o | 71o. o | 86o. o | 69o. o | 667. o | 627. o | 542. o | 656. o | 69o. o |
| 17. | 281. oo | 469. o | | 585. o | 469. o | 655. o | 585. o | 7o5. o | 655. o | 6o9. o |
| 18. | 71o. oo | 748. o | 7oo. o | 585. o | 765. o | 585. o | 525. o | 8o5. o | 725. o | 645. o |
| 19. | 22o. oo | 342. o | 44o. o | | 465. o | 585. o | 56o. o | 512. o | 536. o | 585. o |
| 2o. | 41o. o | 52o. o | 573. o | 6o7. o | 596. o | 62o. o | 665. o | 596. o | 596. o | 765. o |
| 21. | 454. oo | 77o. o | 85o. o | 85o. o | 96o. o | 87o. o | 85o. o | 86o. o | 1oo7. o | 96o. o |
| 22. | 293. oo | 44o. o | 536. o | | 585. o | 515. o | 44o. o | 366. o | 61o. o | 66o. o |
| 23. | 562. o | 727. o | 842. o | 925. o | 1o72. o | 96o. o | 1oo2. o | 995. o | 98o. o | 95o. o |
| Mittelwert | 549 | 599 | 725 | 7o9 | 751 | 73o | 7oo | 633 | 635 | 742 |
| Standard-error | 43, 1 | 52, 5 | 47, 3 | 55, 2 | 46, 4 | 24, 1 | 37, 1 | 37, 3 | 26, 9 | 58, 5 |
| Mittelwert in % | 1oo, - | 1o9, 14 | 132, o3 | 116, o | 136, 75 | 132, 93 | 127, 52 | 126, 21 | 126, 55 | 135, 13 |

Tabelle Nr. 1: Verhalten des Serum-NFS-Spiegels nach i. v. -Gabe von o, 25 mg synthetischem ACTH (SYNACTHEN)

Nichtveresterte Fettsäuren in µ val

| Vers. No. | Nü. | 5 | 1o | 15 | 2o | 3o | 4o | 6o | 9o | 12o Min |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 468 | 575 | 526 | 536 | 585 | 682 | 594 | 526 | 565 | 682 |
| 2. | 624 | 682 | 7o2 | 546 | 682 | 653 | 643 | 731 | 77o | 877 |
| 3. | 6o5 | 689 | 71o | 689 | 668 | 563 | 616 | 637 | 637 | 595 |
| 4. | 679 | 71o | 71o | 731 | 668 | 585 | 574 | 731 | 668 | 731 |
| 5. | 697 | 686 | 67o | 67o | 67o | 697 | 697 | 776 | 787 | 877 |
| 6. | 775 | 111o | 98o | 1o25 | 96o | 88o | 755 | 69o | 855 | 75o |
| 7. | 61o | 66o | 735 | 68o | 68o | 635 | 68o | 68o | 68o | 68o |
| 8. | 5oo | 56o | 625 | 71o | 67o | 625 | 56o | 54o | 54o | 58o |
| 9. | 485 | 485 | 32o | 54o | 54o | 46o | 7oo | 565 | 485 | 43o |
| 1o. | 31o | 35o | 52o | 39o | 375 | 43o | 375 | 375 | 5oo | 69o |
| Mittelwert | 575, 3 | 644, 7 | 649, 8 | 651, 7 | 647, 8 | 621, o | 619, 4 | 625, 1 | 648, 7 | 689, 2 |
| Standard-error | 42, 9 | 64, 6 | 54, 9 | 53, 6 | 46, o | 4o, 1 | 33, 9 | 38, 9 | 4o, 3 | 42, 9 |
| Mittelwert in % | 1oo | 112, o | 112, 9 | 113, 2 | 112, 6 | 1o7, 5 | 1o7, 6 | 1o8, 6 | 112, 7 | 119, 7 |

Tabelle Nr. 2: Verhalten des Serum-NFS-Spiegels bei den Kontrollpersonen nach i. v. -Injektion von o, 9 % NaCl

Glycerin in μ val/l

| Vers. No. | Nü | 5 | 1o | 15 | 2o | 3o | 4o | 6o | 9o | 12o Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. (2) | 121.21 | | 6o.8 | | 167.o | 136.o | 118.o | 128.o | 97.5 | 115.o |
| 2. (3) | 121.2o | | 148.o | | 148.o | 128.7 | 136.5 | 128.7 | 136.o | 121.1 |
| 3. (4) | 86.5o | | 121.2 | | 128.7 | 136.5 | 121.2 | 121.2 | 128.7 | 121.2 |
| 4. (5) | 6o.9o | 6o.9 | 6o.9 | 114.o | 98.9 | 6o.9 | 68.25 | 53.1 | 68.2 | 1o6.o |
| 5. (6) | 123.oo | 6o.5 | 64.5 | 55.4 | 91.o | 118.o | 75.o | 8o.o | 83.o | 91.o |
| 6. (7) | 121.5o | 121.2 | 113.5 | 98.5 | 121.5 | 83.o | 91.o | 98.5 | 1o6.o | 144.o |
| 7. (8) | 91.oo | 113.o | 144.o | 98.5 | 123.o | 121.5 | 83.5 | 79.5 | 91.o | 91.o |
| 8. (9) | 76.oo | 144.o | 121.5 | 152.o | 258.o | 167.o | 197.o | 144.o | 136.o | 136.o |
| 9. (1o) | 14o.oo | 87.o | 83.5 | 159.o | 98.5 | 79.5 | 76.o | 6o.5 | 121.5 | 129.o |
| 1o. (13) | 167.oo | 265.o | 273.o | 227.o | 25o.o | 231.o | 273.o | 227.o | 2o4.o | 2o4.o |
| 11. (14) | 189.oo | 319.0 | 242.o | 273.o | 22o.o | 25o.o | 273.o | 227.o | 181.5 | 181.5 |
| 12. (15) | 174.oo | 311.o | 4o2.o | 319.o | 334.o | 258.o | 333.o | 333.o | 273.o | 319.o |
| 13. (16) | 167.oo | 91.o | 235.o | 242.o | 212.o | 181.5 | 227.o | 333.o | 128.o | 136.5 |
| 14. (18) | 182.oo | 191.o | 197.o | 91.o | 144.o | 136.o | 125.o | 167.o | 167.o | 167.o |
| 15. (19) | 166.5o | 174.o | 189.o | 212.o | 25o.o | 212.o | 333.o | 242.o | 242.o | 227.o |
| | 1986.81 | 1937.6 | 2455.9 | 2o41.4 | 2644.6 | 2299.6 | 2423.4 | 2723.o | 2163.4 | 2289.4 |
| Mittelwert | 132.4 | 161.4 | 163.7 | 17o.o | 176.3 | 153.o | 161.6 | 161.5 | 144.2 | 152.6 |
| Standard-error | 33.5 | 84.5 | 77.7 | 76.o | 59.9 | 5o.5 | 79.6 | 74.5 | 48.2 | 49.2 |
| Mittelwert in % | 1oo | 121.94 | 123.65 | 128.39 | 133.17 | 115.71 | 122.o7 | 121.91 | 1o8.91 | 115.27 |

Tabelle Nr. 3: Verhalten des Serumglycerinspiegels nach i. v. -Gabe von o,25 mg synthetischem ACTH (SYNACTEEN)

Glycerin in µ mol

| Vers. No. | Nü. | 5 | 1o | 15 | 2o | 3o | 4o | 6o | 9o | 12o Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 1o7 | 182 | 174 | 121 | 227 | 136 | 118 | 128 | 136 | 129 |
| 2. | 189 | 123 | 191 | 22o | 273 | 181 | 136 | 121 | 181 | 144 |
| 3. | 14o | 121 | 227 | 189 | 123 | 231 | 125 | 136 | 128 | 129 |
| 4. | 167 | 144 | 137 | 174 | 167 | 212 | 118 | 125 | 167 | 115 |
| Mittelwert | 148, 5 | 142, 5 | 182, 25 | 176, o | 197, 5 | 19o, o | 124, 25 | 127, 5 | 153, o | 129. 25 |
| Standard-error | 16, 1 | 14, 1 | 18, 7 | 2o, 5 | 32, 95 | 2o, 85 | 4, 17 | 3, 17 | 12, 55 | 5, 95 |

Tabelle Nr. 4: Verhalten des Serumglycerinspiegels bei den Kontrollpersonen nach i. v. -Gabe von o, 9 % NaCl.

Veresterte Fettsäuren in mg%

| Vers. No. | Nü. | 5 | 1o | 15 | 2o | 3o | 4o | 6o | 9o | 12o Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 341 | | 312 | | 337 | 322 | 3o6 | 3o6 | 337 | 322 |
| 2. | 42o | | 425 | | 361 | 281 | 372 | 348 | 361 | 395 |
| 3. | 695 | | 684 | | 62o | 597 | 641 | 544 | 62o | 6o5 |
| 4. | 339 | | 312 | | 312 | 352 | 299 | 37o | 329 | 322 |
| 5. | 417 | 437 | 375 | 312 | 4o1 | 412 | 332 | 329 | | 386 |
| 6. | 49o | 494 | 452 | 435 | 417 | 428 | 435 | 452 | 392 | 41o |
| 7. | 263 | | 325 | 282 | 312 | 331 | 331 | 362 | 238 | 271 |
| 8. | 43o | 43o | 385 | 445 | 4o9 | 366 | 43o | 415 | 366 | 4o9 |
| 9. | 42o | 476 | 45o | 476 | 43o | 487 | 45o | 43o | 43o | 43o |
| 1o. | 427 | 36o | 328 | 339 | 323 | 431 | 354 | 422 | 4o7 | |
| 11. | 284 | 248 | 227 | 242 | 191 | 237 | 227 | 237 | 258 | 212 |
| 12. | 62o | 72o | 785 | 585 | 1195 | 127o | 695 | 84o | 817 | 745 |
| 13. | 545 | 5o5 | 46o | 465 | 45o | 455 | 477 | 488 | 46o | 472 |
| 14. | 331 | 368 | 412 | 339 | 45o | 56o | 36o | 425 | 4o5 | 398 |
| 15. | 457 | 413 | 477 | 414 | 457 | 435 | 44o | 386 | 337 | 435 |
| 16. | 525 | 59o | 49o | 55o | 5oo | 5oo | 454 | 434 | 56o | 48o |
| 17. | 465 | 4o1 | | 4o1 | 4o1 | 472 | 484 | 354 | 314 | 4oo |
| 18. | 7o3 | 695 | 7o1 | 58o | 586 | 676 | 62o | 545 | 643 | 611 |
| 19. | 475 | 45o | 475 | | 462 | 479 | 475 | 397 | 397 | 375 |
| 2o. | 365 | 339 | 352 | 3oo | 3o6 | 3oo | 335 | 3o6 | 341 | 324 |
| 21. | 39o | 37o | 35o | 26o | 362 | 3o2 | 363 | 329 | 35o | 411 |
| 22. | 371 | 327 | 395 | 42o | 32o | 4o2 | 27o | 333 | 358 | 377 |
| 23. | 32o | 335 | 34o | 34o | 33o | 3oo | 3oo | 335 | 29o | 31o |
| | 1oo93 | 7858 | 9512 | 7185 | 9932 | 1o395 | 9853 | 9387 | 921o | 9o99 |
| Mittelwert | 439 | 442 | 432 | 399 | 432 | 452 | 41o, 9 | 4o8, 1 | 43o, 55 | 413, 6 |
| Standard-error | 29, 4 | 24, 6 | 29, 1 | 24, 9 | 31, 5 | 43, 5 | 24, 9 | 25, o6 | 22, 1 | 25, 3 |
| Mittelwert in % | 1oo | 1oo, 6 | 98, 4 | 9o, 9 | 1oo, 6 | 1o2, 9 | 93, 6 | 92, 9 | 98, 1 | 94, 2 |

Tabelle Nr. 5: Verhalten des Serum-VFS-Spiegels nach i. v. -Gabe von o, 25 mg synthetischem AGTH (SYNACTHEN)

Veresterte Fettsäuren in mg%

| Vers. No. | Nü | 5 | 1o | 15 | 2o | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | 2o Min |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 33o | 38o | 339 | 4o1 | 384 | 336 | 318 | 362 | 44o | 424 |
| 2. | 681 | 6o1 | 469 | 619 | 592 | 628 | 814 | 61o | 584 | 619 |
| 3. | 475 | 388 | 435 | 458 | 463 | 428 | 498 | 392 | 44o | 381 |
| 4. | 218 | 2o4 | 27o | 27o | 2oo | 258 | 247 | 188 | 223 | 2o4 |
| 5. | 26o | 28o | 31o | 264 | 292 | 26o | 31o | 276 | 274 | 27o |
| Mittelwert | 392, 8 | 37o, 6 | 364, 6 | 4o2, 4 | 386, 2 | 382, o | 437, 4 | 365, 6 | 392, 2 | 379, 6 |
| Standard-error | 84, 2 | 67, 1 | 37, 8 | 65, 9 | 67, 5 | 68, 9 | 1o3, o | 7o, 5 | 64, 6 | 71, 5 |

Tabelle Nr. 6: Verhalten der veresterten Fettsäuren im Serum bei den Kontrollpersonen nach i. v. -Gabe von o, 9 % NaCl.

## Diskussion

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, bewirkte die i. v. -Gabe von o, 25 mg synthetischem ACTH - das entspricht ca. 25 IE - einen mäßigen Anstieg der NFS und des Glycerins zu Versuchsbeginn. Ein ähnlicher, jedoch wesentlich geringerer Anstieg dieses Metaboliten war auch bei den Kontrollpersonen zu beobachten (siehe Tabelle Nr. 2 und 4 ). Hier streuten die einzelnen Werte von Versuchspersonen zu Versuchsperson jedoch erheblich, was auch in den Schwankungen der Mittelwertskurve zum Ausdruck kommt. Es ist denkbar, daß diese Anstiege bei den Kontrollpersonen eine unspezifische Antwort auf den "Stress" der Injektion mit Legen der Dauerkanüle darstellen. Während bei den Kontrollpersonen ab der 4o. Minute ein etwa kontinuierlicher Anstieg der NFS zu beobachten war, fielen die NFS-Werte ACTH-belasteter Personen bis zur 9o. Minute gering ab, um erst dann wieder anzusteigen. Der sich nach den initialen Schwankungen bei den Kontrollpersonen zeigende Anstieg der NFS-Werte dürfte der bekannten Zunahme der NFS-Konzentration bei längerem Fasten entsprechen. Ab der 9o. Minute ist dieser Anstieg auch bei der Gruppe der ACTH-belasteten Personen zu erkennen.

Der stärkere initiale Anstieg der NFS zu Versuchsbeginn und der verzögerte Abfall bis zur 9o. Minute könnte Ausdruck einer ACTH-spezifischen Wirkung auf die Fettmobilisation sein. Jedoch waren alle beobachteten Veränderungen statistisch nicht signifikant. Errechnet man die Differenz zwischen den Werten ACTH-belasteter Personen und der Kontrollgruppe, würde ohnehin nur ein geringfügiger ACTH-spezifischer Effekt erkennbar bleiben. Bei vorliegender Versuchsanordnung konnte daher ein lipolytischer Effekt von synthetischem ACTH in der verabreichten, als physiologisch zu bezeichnenden Dosis von 25 IE beim Menschen nicht gesichert worden.

Dieses Ergebnis stimmt mit den schon früher mit Aufbereitungen von natürlichem ACTH gemachten Beobachtungen überein, daß Corticotropin im Gegensatz zu seiner sehr starken in vitro Wirkung ( 44 ) auf die Freisetzung von NFS - die auch mit dem synthetischen Corticotropin am isolierten Rattenfettgewebe in Erscheinung trat ( 47 ) - in vivo widersprechende Wirkungen auf die Lipolyse hat. Stock und Westermann berichten ( 52 ), daß die s. c. Injektion von ACTH an Ratten einen dosisabhängigen Anstieg der NFS im Plasma bewirkt. Die wirksame Dosis liegt bei o, 5 IE/kg, was etwas über der in dieser Arbeit verabreichten Dosis liegt: wir gaben 25 IE auf durchschnittlich 7o kg Körpergewicht. Dagegen beobachteten Dreiling

et. al. ( 53 ) nach i. v. Administration von 4o IE ACTH ( aus Schwei hypophysen ) bei Normalpersonen eine biphasische Antwort der NFS, u zwar sank die NFS-Plasma-Konzentration um 32 % unter die Kontrollw te während der ersten 9o Minuten und stieg bis zur 18o. Minute bis zu + 43 % an. Es fehlt in diesen zwei Arbeiten allerdings die Angabe ein statistischen Signifikanz. Auch konnte beim Menschen bisher kein Einf von endogen ausgeschüttetem ACTH auf die Lipolyse beobachtet werde obgleich die durch Gabe von 4 IE synthetischen Lysin-Vasopressin prov zierte ACTH-Ausschüttung einen signifikanten Anstieg der Plasmahydro corticosteroide bewirkte ( 48 ). Am Kaninchen konnten allerdings mit synthetischen corticotropinähnlichen Peptiden, ( Deca-Peptiden und Tri capeptiden ) in vivo Anstiege des Plasmaspiegels der NFS erzielt werde ( 49 ).

Es bestehen aber gerade hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber fett bilisierenden Hormonen deutliche Spezies-Unterschiede. Bei keinem der bisher untersuchten Säugetiere reagierte das Fettgewebe auf alle natürlicherweise im Organismus vorkommenden fettmobilisierenden Substanzen. Nach Rudman et al ( 5) sind für diese Speziesunterschiede in der hormonellen Empfindlichkiet zelluläre Mechanismen verantwortlich. Sie betreffen Verschiedenheiten in der Membranpermeabilität für die adipokinetischen Hormone und Unterschiede in der Konzentration und Substratspezifität der Enzyme mit daraus resultierendem Anstieg oder Verlust der adipokinetischen Aktivität, z. B. das Spezies-spezifische inaktivierende Peptidase-System der Fettzelle. Die spezifischen inaktivierenden Peptidasen bieten der Fettzelle die Möglichkeit, selbst bei einem heute allgemein angenommenen, für verschiedene Peptide gemeinsamen Wirkungsmechanismus, durch einen schnelleren oder verzögerten Abbau die Reaktion einer adipokinetischen Substanz zu beeinflussen. Diese Hypothese bietet vielleicht auch eine Erklärung für die unterschiedliche Wirksamkeit verschieden langer Peptidhormone mit der Aminosäuresequenz des natürlichen ACTH, wie auch für die sehr unterschiedliche Wirkung einer gleichen ACTH-Dosis bei verschiedenen Spezies.

Zahlreiche Untersuchungen der adipokinatischen Wirksamkeit des ACTH vivo konnten bisher keine physiologische Rolle des ACTH bei der Fettmobilisation sichern. Ebenso wie Lebovitz und Engel ( 15 ), Astwood (51 ) sowie Raben ( 44 ) möchten wir daher annehmen, daß dem ACTH unter normalen Bedingungen bei stoffwechselgesunden Menschen in der hormonellen Regulation des Fettstoffwechsels keine Bedeutung zukommt.

## Zusammenfassung

Aufgabe: Beeinflußt synthetisches ACTH, -ß-1-24-Tetracosapeptid, die Lipolyse beim Menschen?

Durchführung: Nach i. v. -Injektion von o, 25 mg ACTH wurden die Änderungen des Serumspiegels der nicht veresterten Fettsäuren ( NFS ) und des Glycerins als Parameter lipolytischer Wirksamkeit bestimmt.

Ergebnis: Synthetisches ACTH beeinflußt die Lipolyse beim Menschen nicht. Statistisch signifikante Änderungen des NFS- und Glycerinspiegels konnten nicht nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis

( 1 ) Dole V.P. und M. A. Rizack:
On the Turnover of Long-Chain-Fatty-Acides in Plasma.
Journ. of Lipid. Res. Vol. 2, No. 1, p. 9o-91, 1961

( 2 ) Dole V.P.:
Relation between NEFA in plasma and the metabolism of Glucose.
Journ. of clin. invest., Vol. 35, No. 2, p. 15o, 1956

( 3 ) Biermann E.L., V.P. Dole and N.T. Roberts:
An abnormality of NEFA metabolism in diabetes mellitus.
Diabetes 6, p. 475, 1957

( 4 ) Biermann E.W.: Thomas N. Roberts, V.P. Dole
Effect of Tolbutamide ( Orinase )
on Plasma-Non-Esterified Fatty-Acids
Proc. soc. experim. biol. med. 95, p. 437-439, 1957

(5 ) Leboeuf B., R.B. Flinn, G.F. Cahill jr.:
Effect of Epinephrine on Glucose Uptake and Glycerol
Release by Adipose Tissue in vitro.
Proc. soc. exp. biol. med., p. 527, 1959

( 6 ) Cori, C.F., C.T. Cori:
The Mechanism of Epinephrine Action: The Influence of
Epinephrine in the Carbohydrate Metabolism of fasting Rats,
with a Note on new Formation of Carbohydrates.
Journ. biol. chem., Vol. 79, p. 3o9, 1928

( 7 ) Schwarz K., K. Kopetz, K.P. Eymer, P. Bottermann:
Zur Frage der Fettmobilisation durch Hormone.
Verh. d.dt. Gesellsch. inn. Med., p. 411, 1963

( 8 ) Bodgonoff M.D. et al.:
The specific structure of compounds effecting fat
mobilization in man.
Journ. of clin. invest. 4o, No. 11, p. 1993, 1961

( 9 ) Cori C.F., G.T. Cori:
The Influence of Epinephrine and Insulin on the Carbohydrate Metabolism of Rats in the Postabsorptive State.
J. biol. chem., Vol. 79, p. 321, 1928

( 1o ) Best C.H., J. Campbell:
Journ. physiol. ( London ) Vol. 86, p. 19o, 1936
lit. Nachw. Rudmann D., R.L. Hirsch, F.E. Kendall,
F. Seidmann, S.J. Brown, Rec. progr. horm. Res. 18, 89, 1962
An Adipokinetic Component of the Pituitary Gland, Purification, physical, chemical and biological Properties.

( 11 ) Hofmann K. et al.:
Synthetic Pituitary Hormones.
Rec. Progr. Horm. Res. 18, p. 41, 1962

( 12) Sim A.W., J.W. De Vries, J.E. Vincent:
Concentration of Glycerol and Non-esterified Fatty-Acids in Plasma during Fat Mobilization.
Bioch. Journ. 92, p. 59o, 1964

( 13) Di Girolamo M.D., D. Rudmann, M.B. Reid, F. Seidmann:
Effect of pituitary hormones upon serum free fatty acid concentration of the rabbit.
Endocrinology V. 68, p. 457, 1961

( 14 ) Rudmann D., R.L. Hirsch, F.E. Kendall, F. Seidmann,
S.J. Brown:
An adipokinetic component of the pituitary gland:
Purification, physical, chemical and biological properties.
Recent Progr. Horm. Res. 18, p. 89, 1962

( 15 ) Lebovitz H.E., F.L. Engel:
In vivo and in vitro adipokinetic effects of corticotropine and related peptides.
p. 541 in Renold A.E., G.F. Cahill jr.
Handbook of Physiology, Section S: Adipose Tissue,
The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Maryland, 1965

( 16 ) Engel F.C.:
Influence of the endocrine gland on fatty acid and ketone body metabolism
A.M.A. Arch. Internat. Med. 1oo, 18, 1957

( 17) Dulin W.Z.:
Effects of cortisterone, cortisone and hydrocortisone on fat metabolism in the chick
Proc. Soc. Exper. Biol. a. med. 92, p. 253, 1956

( 18 ) Nayak R.V., E.B. Feldmann, A.C. Carter:
Adipokinetic effect of intravenous cortisol in human subjects.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 111, p. 682, 1962

( 19 ) Fain J.N., R.O. Scow, S.S. Chernick:
Effect of Glucocorticoids on Metabolism of Adipose Tissue in vitro.
Journ. biol. chem., Vol. 238, No. 1, p. 54, 1963

( 2o ) Levy Alan C., Estelle R. Ramey:
The Effect of Adrenal Steroids on Peripheral Fat Mobilization in the Rat.
Endocrinology, Vol. 64, No. 4, p. 586-591, 1959

( 21 ) Reshef L., B. Shapiro:
Effect of Epinephrine, Cortisone and Growth Hormone on Release of Unesterified Fatty Acids by Adipose Tissue in vitro
Metabolisme, Vol. 9, Nr. 6, 196o

( 22 ) Knorr D.:
Über das Verhalten der freien Fettsäuren des Blutes im Kindesalter:
III. Das Verhalten d. Nüchternwerte unter Glucocorticoidbehandlung
Klin. Wschr. 39, 1144, 1961

( 23 ) Jeanrenaud B., A.E. Renold:
Studies on rat adipose tissue in vitro VII Effects of adrenal corticol hormones.
Journ. Biol. Chem. 235, 2217, 196o

( 24 ) Fain J. N.:
Effects of dexamethasone and growth hormone on fatty acid mobilization and glucose utilization in adrenalectomized rats.
Endocrinology 71, p. 633, 1962

( 25 ) Weinges K. F. und G. Loeffler:
Der Einfluß von Cortisol auf den Insulineffekt am Fettgewebe in vitro.
Klin. Wschr. 42, p. 5o2, 1964

( 26 ) White J. E. and F. L. Engel:
Lipolytic action of corticotropine on rat adipose tissue in vitro
Journ. clin. invest. 37, 1556, 1958

( 27 ) Vaugham M.:
Effect of Hormones on Glucose Metabolism in Adipose Tissue.
Journ. Biol. Chem. 236, 2196, 1961

( 28 ) Lynn W. S., R. M. MacLeod, R. H. Brown:
Effects of Epinephrine, Insulin and Corticotropine on the Metabolism of Rat Adipose Tissue.
Journ. Biol. Chem. 235, 19o4, 196o

( 29 ) Weinges K. F., K. Schwarz, K. P. Eymer, K. Kopetz:
Der Einfluß von STH, ACTH, Adrenalin und Cortisol auf die Produktion von nicht veresterten Fettsäuren und Glycerin im Fettgewebe in vitro.
8. Sympos. Dt. Ges. f. Endocrinologie, p. 382, 1961

( 3o ) Hollenberg, C. H., M. S. Raben, E. B. Astwood:
The lipolitic response to corticotropine.
Endocrinology 68, p. 589, 1961

( 31 ) Raben M. S. and C. H. Hollenberg:
Human pituitary hormones.
Ciba Foundation Colloq. on Endocrinology 13, 89, 1959

( 32 ) Ho R. J., H. C. Meng:
The Extracortical Action of Adrenocorticotrophic Hormone on the Elevation of Plasma Free Fatty Acids. Metabolism 13, p. 361, 1964

( 33 ) Rudmann D., M.F. Malkin, S.J. Brown, L.A. Garcia, L.C. Abel
Inactivation of adrenocorticotropin, α - and ß-melanocyte stimulating hormones, vasopressin and pituitary fraction H by adipose tissue
Journ. Lip. Res. 5, p. 38, 1964

( 34 ) Schwarz K., K.F. Weinges, K.P. Eymer, K. Kopetz:
Über die fettmobilisierende Wirkung von menschlichem STH, Adrenalin und ACTH beim Menschen.
8. Symp. Endocrinologie p. 393, 1961

( 35 ) Kostyo J.L., F.L. Engel:
In vitro effects of growth hormone and corticotropine preparations on amino acid transport by isolated rat diaphragmas.
Edocrinology 67, p. 7o8, 1966

( 36 ) Rudmann D., S.J. Brown, M.F. Malkin:
Adipokinetic Action of Adrenocorticotropin Thyreoid Stimulating Hormone, Vasopressin - an ß-Melancocyte Stimulating Hormones, Fraction H, Epinephrine and Norepinephrine in the Rabbit, Guinea-Pig, Hamster, Rat, Pig and Dog.
Endocrinology 72, p. 527, 1963

( 37 ) Friesen H., J. Barret, E.B. Astwood:
Metabolic effects of two peptides from the anterior pituitary gland.
Endocrinology 7o, p. 579, 1962

( 38 ) Birk Y., C.H. Li:
Isolation and Properties of a New Biologically Active Peptide from Sheep Pituitary Glands.
Journ. Biol. Chem. 239, p. 1o47, 1964

( 39 ) Trygstad O.:
A lipid mobilizing peptide prepared from human pituitaries.
Acta endocrin. (KbH) Suppl. 1oo, 144, 1965

( 4o ) Anselmino, K.J., F. Hoffmann:
Über das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens (Lipotropin) und seine Bedeutung für die Fettumsetzung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Dt. Med. Wschr. 9o, 1967, 1953

( 41 ) Bell P. H.:
Purification and Structure of ß-corticotropin.
Journ. Amer. chem. soc. 76, 5565, 1954

( 42 ) Lebovitz H. E. , F. L. Engel:
In vivo and in vitro adipokinetic effects of corticotropin and related peptides.
Handbook of Physiology: Adipose Tissue, Chapter 55, p. 541-547

( 43 ) Hofmann K. et al. :
Synthetic Pituitary Hormones.
Rec. progr. horm. res. 18, p. 41, 1962

( 44 ) Raben M. S. :
Regulation of fatty acid release with particular reference to pituitary factors.
Handbook of Physiology: Chapter 33, Adipose Tissue, p. 331

( 45 ) Wieland O. :
Eine enzymatische Methode zur Bestimmung von Glycerin.
Biochem. Zeitschr. Bd. 329, S. 313-319, 1957

( 46 ) Dole, Vincent P. , Hans Meinertz:
Microdetermination of Long-Chain Fatty Acids in Plasma and Tissues.
Journ. Biol. Chem. V. 335, No. 9, 196o

( 47 ) unveröffentlicht.

( 48 ) Librik L. , G. W. Clayton:
The Measurement of Plasma Non-Esterified Fatty Acid Levets Following ACTH Release in Man
Metabilsm, Vol. 12, No. 9, p. 79o, 1963

( 49 ) Raben M. S. , F. Landolt, A. Smith, K. Hofman, H. Yajima:
Adipokinetic activity of synthetic peptides related to Corticotropin.
Nature, 189, p. 681, 1961

( 5o ) Rudmann D., Di Girolamo, M.F. Malkin, L.A. Garcia:
The adipokinetic property of hypophyseal peptides and catecholamines: a problem in comparative endocrinology.
Handbook of Physiol.: Adipose Tissue, Chapter 54, p. 534

( 51 ) Astwood E.B.:
The Pituitary Gland and the Mobilization of Fat.
Handbook of Physiol. - Adipose Tissue, Chapter 53, p. 529

( 52 ) Stock K., E. Westermann:
Zum Mechanismus der lipolytischen Wirkung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH).
Naunyn-Schneidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 247, p. 3oo - 3ol, No. 4, 1964

( 53 ) Dreiling David A., Edwin L. Biermann, Albert F. Delbons, Peter Elsbach and Irvin L. Schwartz:
Effect of ACTH, Hydrocortisone, and Glucagon on Plasma Nonesterified Fatty-Acid-Concentration ( NEFA ) in Normal Subjects and in Patients with Liver Disease.
Metabolism, Vol. 11, No. 6 ( June ), 1962

## Lebenslauf

Am 26. September 1940 wurde ich als Tochter des Rechtsanwalts und Notars Waldemar Hupka und seiner Ehefrau Maria, geb. Menzel, in Königsberg/Ostpr. geboren.

Ich besuchte vier Jahre die Volksschule in Winsen/Aller. Im Frühjahr 1951 bestand ich die Aufnahmeprüfung zur höheren Schule und legte 1960 am Mädchengymnasium in Celle die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich 1961 das Vorphysikum und 1963 das Physikum ablegte. Am 24. Juni 1966 beendete ich das medizinische Staatsexamen.